

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 64-056614

(43)Date of publication of application : 03.03.1989

(51)Int.Cl.

A61K 31/155
A61K 31/165
A61K 31/175
A61K 31/19
A61K 31/22
A61K 31/325
A61K 31/38
A61K 31/425
A61K 31/44
A61K 31/495
// C07C 55/02
C07C 57/13
C07C 59/01
C07C 69/40
C07C 69/60
C07C 69/675
C07C109/10
C07C127/15
C07C129/12
C07C133/00
C07C159/00
C07D213/80
C07D241/28
C07D277/36
C07D333/38

(21)Application number : 62-211449

(71)Applicant : ONO PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 27.08.1987

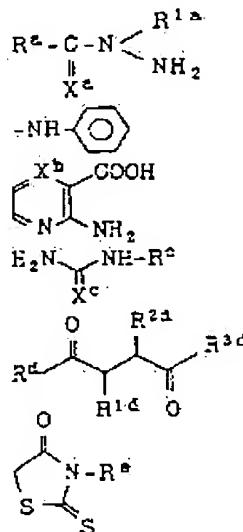
(72)Inventor : OUCHIDA SHUICHI
TODA MASAOKI
MIYAMOTO TSUMORU

(54) MAILLARD REACTION INHIBITOR

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a Maillard reaction inhibitor containing a specific compound, such as thiosemicarbazide or 2-aminonicotinic acid.

CONSTITUTION: A Maillard reaction inhibitor containing a compound selected from compounds expressed by formula I (Ra is NH₂, NHCH₃, formula II, OCH₃, etc.; Xa is NH, O or S; R^{1a} is H or CH₃), e.g., 1,3-diaminoguinidine, compounds expressed by formula III (Xb is N or CH), e.g., 3-aminopyrazine-2-carboxylic acid, compounds expressed by formula IV (Rc is CH₃, CH₂COOH, formula II, etc.; Xc is NH or O), e.g., trans-4-guanidinomethylcyclohexanecarboxylic acid, compounds expressed by formula V (Rd and R^{3d} are OH or OCH₃; R^{1d} and R^{2d} are H or OH), e.g., tartaric acid, and compounds expressed by formula VI (Re is H or CH₂COOH), e.g., rhodanine-3-acetate, as an active ingredient. The above-mentioned inhibitor is useful for treating and preventing various diabetic complications, diseases caused by aging and cancers.



⑫ 公開特許公報 (A)

昭64-56614

⑮ Int. Cl.

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和64年(1989)3月3日

A 61 K 31/155
31/165
31/175
31/19
31/22
31/325
31/38
31/425
31/44

A E D
A B X
A B N

A C V
A B G

A B L

7330-4C
7330-4C
7330-4C
7330-4C
7330-4C
7330-4C
7375-4C
7375-4C
7375-4C

*審査請求 未請求 発明の数 1 (全11頁)

⑭ 発明の名称 メイラード反応阻害剤

⑰ 特 願 昭62-211449

⑱ 出 願 昭62(1987)8月27日

⑲ 発 明 者 大 内 田 修 一 京都府京都市西京区大枝東新林町3丁目5番地 19棟103号
⑲ 発 明 者 戸 田 正 明 大阪府三島郡島本町東大寺3丁目16番12号
⑲ 発 明 者 宮 本 積 京都府城陽市富野森山1丁目40番地
⑳ 出 願 人 小野薬品工業株式会社 大阪府大阪市東区道修町2丁目14番地
㉑ 代 理 人 弁理士 大家 邦久

最終頁に続く

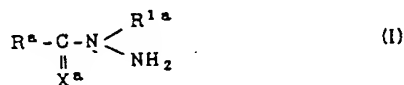
明 細 書

1. 発明の名称




メイラード反応阻害剤

2. 特許請求の範囲

1) 一般式

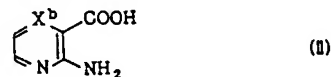


〔式中、

 R^a は $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHC_2H_5$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-NH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、、 $-NH_2$ 、または $-CO-NHNH_2$ であり、 X^a は $-NH$ 、 $-O$ または $-S$ であり、 R^{1a} は水素原子またはメチル基を表わす。ただし R^a が $-NH_2$ 、 X^a が $-NH$ および R^{1a}

が水素原子であるアミノグアニジンを除く。〕

で示される化合物および一般式





〔式中、

 X^b は $-N-$ または $-CH-$ を表わす。〕

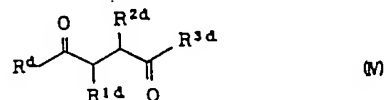
で示される化合物および一般式



〔式中、

 R^c はメチル基、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH_2$  $-COOH$ 、 $-NH$  または $-CONH_2$ であり、 X^c は $-NH$ または $-O$ を表わす。〕

で示される化合物および一般式



〔式中、

 R^d または R^{3d} は同じであっても異なってい

てもよく、それぞれ水酸基またはメトキシ基を表わし、
 R^{1d} または R^{2d} は同じであっても異なってもよく、それぞれ水素原子または水酸基を表わすか、
 または R^{1d} 、 R^{2d} は一緒になって単結合を表わす。]

で示される化合物および一般式



[式中、

R° は水素原子または CH_2COOH を表わす。]
 で示される化合物、およびそれらの塩または酸付加塩から選ばれる化合物の少なくともひとつを有効成分として含有するメイラード反応阻害剤。

2) 有効成分が、

チオセミカルバジド、

リンゴ酸、

マレイン酸、

ジメチル酒石酸、

ロダニン-3-酢酸 および

ロダニン、

およびそれらの塩または酸付加塩から選ばれる化合物の少なくともひとつである特許請求の範囲第1項記載のメイラード反応阻害剤。

3) 有効成分が、

4-メチル-3-チオセミカルバジド、

2-メチル-3-チオセミカルバジド、

1,3-ジアミノグアニジン、

4-フェニルセミカルバジド、

3-アミノピラジン-2-カルボン酸、

2-アミノニコチン酸、

trans-4-グアニジノメチルシクロヘキサンカルボン酸、

1-フェニルセミカルバジド、

酒石酸、

ロダニン-3-酢酸および

4-メチル-3-チオセミカルバジド、

4-エチル-3-チオセミカルバジド、

2-メチル-3-チオセミカルバジド、

1,3-ジアミノグアニジン、

メチルヒドラジノカルボキシレート、

ベンゾイルヒドラジン、

オキサリルジヒドラジド、

4-アミノベンゾイルヒドラジド、

2-チオフェンカルボン酸ヒドラジド、

tert-ブチルカルバゼート、

4-フェニルセミカルバジド、

3-アミノピラジン-2-カルボン酸、

2-アミノニコチン酸、

1-メチルグアニジン、

グアニジノ酢酸、

trans-4-グアニジノメチルシクロヘキサンカルボン酸、

1-フェニルセミカルバジド、

グアニルウレア、

酒石酸、

ロダニン、およびそれらの塩または酸付加塩から選ばれる化合物の少なくともひとつである特許請求の範囲第1項記載のメイラード反応阻害剤。

4) 有効成分が、

1,3-ジアミノグアニジン、

4-フェニルセミカルバジド、

3-アミノピラジン-2-カルボン酸および

ロダニン-3-酢酸、

およびそれらの塩または酸付加塩から選ばれる化合物の少なくともひとつである特許請求の範囲第1項記載のメイラード反応阻害剤。

5) メイラード反応に起因する糖尿病合併症の予防又は治療のための特許請求の範囲第1項乃至第2項記載のメイラード反応阻害剤。

6) メイラード反応に起因する動脈硬化の予防又は治療のための特許請求の範囲第1項乃至第2項記載のメイラード反応阻害剤。

7) メイラード反応に起因する老化の予防又は治療のための特許請求の範囲第1項乃至第2項記

載のメイラード反応阻害剤。

- 8) 経口投与剤である特許請求の範囲第1項乃至第5項のいずれかの項に記載のメイラード反応阻害剤。

- 9) 静脈内投与剤である特許請求の範囲第1項乃至第5項のいずれかの項に記載のメイラード反応阻害剤。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、特定の化学物質を有効成分として含有するメイラード反応阻害剤に関する。

「発明の背景」

1912年、メイラード(Maillard)は、アミノ酸と還元糖の混合溶液を加熱すると褐色に着色する現象に注目して報告した〔Maillard, L.C., Compt. Rend. Soc. Biol., 72, 599 (1912)〕。そしてこの反応が生体内でも起こりうることを示唆した。

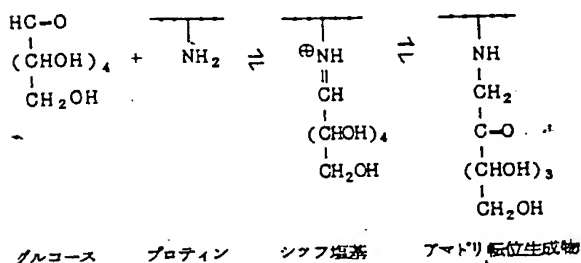
1968年に至り、ラーバー (Rahbar) はヘモグロビンの小成分である HbA_{1c} が糖尿病患者に

おいて増加することを報告した [Rahbar, S.,
 Clin. Chim. Acta., 22, 296 (1968)]。
 さらにこの HbA_{1c} の化学構造は β 鎖 N 末端ペリ
 ンにグルコースがアマドリ (Amadori) 転位した
 型で結合していること [Koenig, R.J., Blobs-
 tein, S.H., & Cerami, A., J. Biol. Chem.,
252, 2992 (1977)]、及びこの反応は非
 酵素的 (nonenzymatic) に起こること [Stevens,
 V.J., Vlassara, H., Abati, A., & Cerami,
 A., J. Biol. Chem., 252, 2998 (1977)]
 などが明らかにされたことによってメイラード反
 応が生体内で起こっていることが確認された。

メイラード反応は、その初期段階としてまず還元糖とタンパク質のアミノ基がグリコシレーション (glycosylation) を起こしアマドリ転移生成物を形成することに始まる。これがさらに進行すると架橋重合した化合物〔進行したグリコシル化生成物 (AGE と略記する。) という。〕が生成して溶解度が低下し、プロテアーゼの作用を受けにくくなり、やがて蛍光が発生し、褐色に着色してくる。

る。

A GE生成のメカニズムは種々提唱されているが、例えば、ブラウリー (Brownlee) らによると以下のとおりである (Brownlee, M. et al., Science, 232, 1629 (1986))。



メイラード反応は健康人においても見られる現象であるが、血糖値が上昇する糖尿病患者や、代謝回転の遅いタンパク質部位において顕著に見られる。例えば、ヘモグロビンでは糖尿病マウスは正常マウスの2.7倍のグリコシル化が起こっており(Monnier, V.M. et al., The Maillard

Reaction in Foods and Nutrition, ACS Symposium Series, 215, 432, Am. Chem. Soc., Washington, D.C. (1983)], また血清アルブミンでも糖尿病患者においてはグリコシル化が亢進している [Guthrow, C.E. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S. 76, 4258 (1979)]。さらにグリコシル化した血清タンパク質をマウスに繰り返し12週間にわたって静注すると典型的な糖尿病性腎臓障害が現れること [Monnier, V.M. et al., Clin. Endocrinol. Metab., 11, 431 (1982)] が判明している。

眼球レンズのクリスタリンは、いったん生合成されると全く代謝回転しない特殊なタンパク質である。このクリスタリンにおいてグリコシル化が起ると、立体構造に変化が生じ、分子内 S-H 基に酸素が関与して S-S 結合が形成され高分子化することが認められた。ラットの糖尿病性白内障の場合、グルコースとの結合は正常の 10 倍にも達し分子内 S-S 結合も増加する (Monnier, V.

M. & Cerami, A. Clin. Endocrinol. Metab. 11, 431 (1982)].

クリスタリンのグリコシル化に伴って重合、不溶性化、蛍光発生と黄色～褐色の着色が起こっており、このような変化は加齢によるレンズの変化とよく符合している [Chiou, S.H., Chylack, L. T., Jr., Tung, W.H., & Bunn, F., J. Biol. Chem. 256, 5176 (1981)].

結合組織に存在するコラーゲン、エラスチンはリジンとヒドロキシリジンに富むタンパク質であり、また代謝回転も遅く、腎糸球体基底膜、皮膚、腱などでグルコースとの結合物の存在が見いだされており [Monnier, V.M., Stevens, V.J., & Cerami, A., Maillard Reactions in Food, Prog. Food Nutr. Sci. 5, 315, Pergamon Press, London], 血管壁の硬化にも関連があると考えられている [Rosenburg, H., Modrak, J.B., Hassing, J.M., Al-Turk, W.A., & Stone, S.J., Biochem. Biophys. Res. Commun. 91, 498 (1979)].

カルボニル基を封鎖し、アマドリ転位生成物がさらに架橋重合されることを阻止するためであるとしている。

さらに、特開昭62-142114号明細書では、アマドリ転位生成物中の活性カルボニル基と反応しうる活性窒素含有基を有する化合物からなる二次グリコシル化最終産物の生成を抑制する組成物が示唆されており、具体的にはアミノグアニジン、 α -ヒドラジノヒスチジン及びリジンが開示されている。しかしながら、本発明者らが多数の活性窒素含有基を有する化合物についてその活性を確認したところ、すべての化合物がメイラード反応を阻止するわけではなく、なかには全く阻害しないものも含まれていることが判明した。従って、活性窒素含有基とメイラード反応阻害作用との相関は小さく、その基を有する化合物がすべて、阻害作用を有するとは一義的に判定できない状態にある。

〔問題点を解決するための手段〕

そこで、本発明者らはメイラード反応を阻害す

また糖尿病性神経疾患の原因として、神経ミエリンタンパク質の非酵素的グリコシル化が考えられる [Monnier, V.M. et al., Clin. Endocrinol. Metab. 11, 431 (1982)].

このように、メイラード反応は糖尿病の種々の合併症だけでなく、加齢（老化）に伴う種々の疾患にも関与しているものと考えられる。

〔従来の技術とその問題点〕

以上のような背景のもとに、最近メイラード反応を阻害する物質の検索が行なわれている。例えば、ブラウンリーらはアミノグアニジンがインビトロ (*in vitro*) においてメイラード反応を阻止すること、さらにアミノグアニジンを糖尿病ラットに投与すると動脈壁におけるAGE (Advanced Glycosylation End products) の生成が抑制されることを示した [Brownlee, M. et al., Science, 232, 1629 (1986)]。そしてその作用メカニズムとして求核性ヒドラジン化合物であるアミノグアニジンのアミノ基 (グアニジン基に結合した) がアマドリ転位生成物中の活性

る化合物を見い出すべく、活性窒素含有基の有無にかかわらず、多くの化合物を検索した結果、以下に示す特定化合物が阻害活性を有することを見出し本発明を完成した。


〔発明の構成〕



本発明は、一般式



〔式中、

R^a は $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHC_2H_5$ 、

$-NHNH_2$ 、 $-NH$ -、 $-OCH_3$ 、

$-OC(CH_3)_3$ 、、、



または $-CO-NHNH_2$ であり、

X^a は $-NH$ 、 $-O$ または $-S$ であり、

R^{1a} は水素原子またはメチル基を表わす。

ただし R^a が $-NH_2$ 、 X^a が $-NH$ および R^{1a} が水素原子であるアミノグアニジンは除く。]

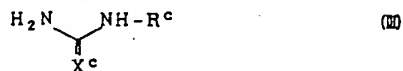
で示される化合物および一般式




[式中、


X^b は $-N-$ または $-CH-$ を表わす。]

で示される化合物および一般式



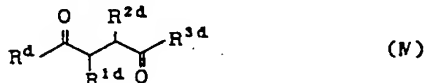
[式中、

R^c はメチル基、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH_2-$  $-COOH$ 、

$-NH-$  または $-CONH_2$ であり、

X^c は $-NH$ または $-O$ を表わす。]

で示される化合物および一般式



[式中、

R^d または R^{3d} は同じであっても異なってい

c. 4-エチル-3-チオセミカルバジド、

d. 2-メチル-3-チオセミカルバジド、

e. 1,3-ジアミノグアニジン、

f. メチルヒドラジノカルボキシレート、

g. ベンゾイルヒドラジン、

h. オキサリルジヒドラジド、

i. 4-アミノベンゾイルヒドラジド、

j. 2-チオフェンカルボン酸ヒドラジド、

k. tert-ブチルカルバゼート および

l. 4-フェニルセミカルバジドが含まれ、一般式(II)で表わされる化合物としては、例えば m.

3-アミノピラジン-2-カルボン酸および

n. 2-アミノニコチン酸が含まれ、一般式(III)で表わされる化合物としては、例えば o. 1-メチルグアニジン、

p. グアニジノ酢酸、

q. trans-4-グアニジノメチルシクロヘキサノカルボン酸、

r. 1-フェニルカルバジドおよび

s. グアニルウレアが含まれ、一般式(N)で表わ

てもよく、水酸基またはメトキシ基を表わし、

R^{1d} または R^{2d} は同じであっても異なってもよく、水素原子または水酸基を表わし、

または R^{1d} 、 R^{2d} は一緒になって単結合を表わす。]

で示される化合物および一般式



[式中、

R^o は水素原子または CH_2COOH を表わす。]

で示される化合物、およびそれらの塩から選ばれる化合物の少なくともひとつを有効成分として含有するメイラード反応阻害剤に関する。

一般式(I)で表わされる化合物としては、例えば

a. チオセミカルバジド、

b. 4-メチル-3-チオセミカルバジド、

される化合物としては、例えば c. 酒石酸、

u. リンゴ酸、

v. マレイン酸 および

w. ジメチル酒石酸が含まれ、一般式(V)で表わされる化合物としては、例えば x. ロダニン-3-酢酸および

y. ロダニンが含まれる。

好ましい化合物としては、一般式(I)で示される化合物中では4-メチル-3-チオセミカルバジド、2-メチル-3-チオセミカルバジド、1,3-ジアミノグアニジン、および4-フェニルセミカルバジドが挙げられ、一般式(II)で示される化合物中では、3-アミノピラジン-2-カルボン酸および2-アミノニコチン酸が挙げられ、一般式(III)で示される化合物中では trans-4-グアニジノメチルシクロヘキサノカルボン酸および1-フェニルセミカルバジドが挙げられ、一般式(V)で示される化合物中では酒石酸が挙げられ、一般式(V)で示される化合物中ではロダニン-3-酢酸およびロダニン、およびそれらの塩または酸付加塩が

挙げられる。

さらにより好ましい化合物としては、一般式(I)で示される化合物中では、1,3-ジアミノグアニジンおよび4-フェニルセミカルバジドが挙げられ、一般式(II)で示される化合物中では、3-アミノピラジン-2-カルボン酸が挙げられ、一般式(IV)で示される化合物中では、ロダニン-3-酢酸およびその塩または酸付加塩が挙げられる。

一般式(III)、(IV)および(V)で示される化合物は、所望により公知の方法で塩に変換される。

塩は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な塩には、例えばナトリウムまたはカリウムのようなアルカリ金属の塩、カルシウムまたはマグネシウムのようなアルカリ土類金属の塩、アンモニウム塩および薬学的に許容される(非毒性の)アミン塩が含まれる。カルボン酸とそのような塩を形成する適当なアミンはよく知られており、例えばテトラメチルアンモニウムのようなテトラアルキルアンモニウムの塩、およびメチルアミン塩、ジメチルアミン塩、シクロペンチルアミン塩、ペ

ンジルアミン塩、フェネチルアミン塩、ピペリジン塩、モノエタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩、リジン塩、アルギニン塩またはN-メチルグルカミン塩等の有機アミン塩が挙げられる。

塩は、一般式(III)および(V)で示される化合物を公知の方法、例えば適当な溶媒中で適当な塩基、例えばアルカリ金属水酸化物あるいは炭酸塩、水酸化アンモニウム、アンモニアあるいは有機アミンと反応させることにより得られる。

また、一般式(I)から(IV)で示される化合物は、所望により公知の方法で酸付加塩に変換される。酸付加塩は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩

が挙げられる。

酸付加塩は、一般式(I)から(IV)で示される化合物を公知の方法、例えば適当な溶媒中で所望の酸と理論量ずつ反応させることにより得られる。

[本発明化合物の製造方法]

本発明の一般式(I)から(V)に含まれる化合物はすべて文献に記載されており、公知の方法により製造される。例えば一般式(I)中の

化合物aはBeilstein, 3, 195K、

化合物bはBeilstein, 4, 72K、

化合物cはBeilstein, 4, 119K、

化合物dはChemical Abstract, registry
#21185-13-7 K、

化合物eはBeilstein, 3, 122K、

化合物fはBeilstein, 3(II), 46K、

化合物gはBeilstein, 9, 319K、

化合物hはBeilstein, 2, 559K、

化合物iはBeilstein, 14(II), 570K、

化合物jはBeilstein, 18, 291K、

化合物kはChem. Ber., 101, 3386(1968)

K、

化合物lはBeilstein, 12, 378 Kに記載の方法により、さらに一般式(III)中の

化合物mはChemical Abstract 5424-01-1 K、

化合物nはBeilstein, 22, 542 Kに記載の方法により、さらに一般式(IV)中の

化合物oはBeilstein, 4(2), 571K、

化合物pはBeilstein, 4, 359K、

化合物qはChemical Abstract, registry
#38697-86-8 K、

化合物rはBeilstein, 15, 287K、

化合物sはChemical Abstract, 591-01-5 Kに記載の方法により、さらに一般式(V)中の

化合物tはBeilstein, 3, 481K、

化合物uはBeilstein, 3, 419K、

化合物vはBeilstein, 2, 737K、

化合物wはBeilstein, 3, 521 Kに記載の方法により、さらに一般式(V)中の

化合物xはBeilstein, 27, 244K、

化合物 γ は Boilestein, 27, 242 に記載された方法により製造され、また試薬として市販されている。

その他の化合物も、上記文献記載の方法か、またはそれらの自明な類似方法などにより製造することができる。

〔効果〕

一般式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)で示される本発明化合物、その酸付加塩およびその塩は、メイラード反応を阻害するので、種々の糖尿病合併症、例えば冠動脈性心疾患、末梢循環障害、脳血管障害、糖尿病性神経症、腎症、動脈硬化、関節硬化症、白内障および網膜症、また老化により引き起こされる疾患、例えばアテローム性動脈硬化症、老人性白内障および癌の治療および／または予防に有用である。

本発明化合物のメイラード反応阻害作用は以下に述べるスクリーニング系により確認された。

(1) 実験方法

試験管内におけるメイラード反応を抑制する本

発明薬剤の効果を測定するため、以下の条件で反応を行なった。

100 μ g/ml ウシ血清アルブミン、400 mM グルコース、30 mM 試験薬剤を pH 7.38 の 0.5 M リン酸塩緩衝液に溶解し、37℃で1週間培養した。

培養後、培養液と何リン酸塩緩衝液にて100倍希釈し、励起波長360 nm、発光波長450 nm で発光測定した。

阻害率(%)は以下の式により算出した。

$$\text{阻害率}(\%) = \frac{\Delta I - \{\Delta I_4 - (\Delta I_1 + \Delta I_2 + \Delta I_3)\}}{\Delta I}$$

ΔI_1 : 本発明化合物の発光、

ΔI_2 : (本発明化合物+グルコース)の発光、

ΔI_3 : (本発明化合物+牛血清アルブミン)の発光、

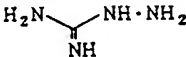
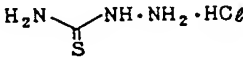
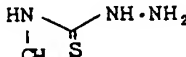
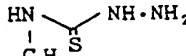
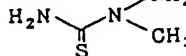
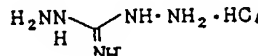
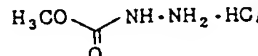
ΔI_4 : (本発明化合物+牛血清アルブミン+グルコース)の発光、

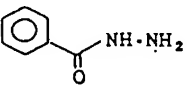
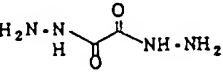
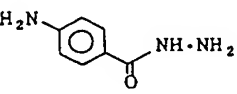
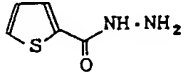
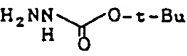
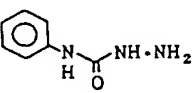
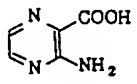
ΔI : (牛血清アルブミン+グルコース)の発光

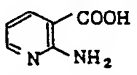
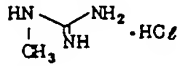
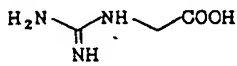
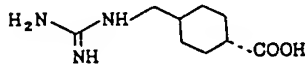
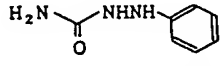
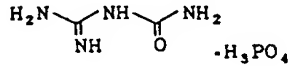
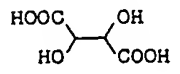
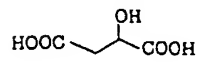

(2) 結果

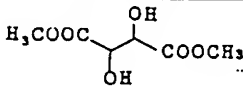
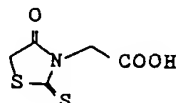
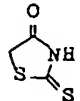
結果を表1に示す。

表 1

	構 造 式	名 称	阻害%
		アミノグアニジン ¹⁾	70~80
a		チオセミカルバジド モノヒドロクロライド	76.5
b		4-メチル-3-チオセミカルバジド	70.0
c		4-エチル-3-チオセミカルバジド	60.7
d		2-メチル-チオセミカルバジド	82.1
e		1,3-ジアミノグアニジン モノヒドロクロライド	100.0
f		メチル ヒドラジノカルボキシレート ヒドロクロライド	53.0

	構 造 式	名 称	阻 害 %
g		ベンゾイルヒドラジン	55.6
h		オキサリルジヒドラジド	56.0
i		4-アミノベンゾイルヒドラジド	67.9
j		2-チオフエンカルボン酸ヒドラジド	57.1 ²⁾
k		tert-ブチルカルバゼート	67.9
l		4-フェニルセミカルバジド	100
m		3-アミノピラジン-2-カルボン酸	96.3

	構 造 式	名 称	阻 害 %
n		2-アミノニコチン酸	100
o		1-メチルグアニジンヒドロクロライド	60.0
p		グアニジノ酢酸	58.8
q		trans-4-グアニジノメチルシクロヘキサンカルボン酸	85.7
r		1-フェニルセミカルバジド	71.4 ²⁾
s		グアニルウレアホスフェート	50.0
t		酒石酸	85.0
u		リンゴ酸	63.0
v		マレイン酸	53.6

	構 造 式	名 称	阻 害 %
w		ジメチル酒石酸	50.0
x		ロダニン-3-酢酸	91.7
y		ロダニン	70.3

備考 1) 本化合物は特開昭62-142114号明細書
および文献〔サイエンス, 232, 1629
(1986)〕に記載された化合物である。

2) 薬物濃度が6 mMであるときの阻害%を示す。

実験結果より本発明化合物はアミノグアニジン
と同程度かまたはそれ以上の阻害%を示し、メイ
ラード反応阻害作用を有することが確認された。

〔投与量〕

一般式(I), (II), (III), (IV) 及び (V) で示
される本発明化合物およびその酸付加塩を上記の
目的で用いるには通常全身的あるいは局部的に、
経口または非経口で投与される。投与量は年齢、
体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等
により異なるが、通常成人ひとり当たり、1回につき
1 mg ~ 1000 mg の範囲で1日1回から数回経口
投与されるか、あるいは成人ひとり当たり、1回に
つき 0.1 mg ~ 100 mg の範囲で1日1回から数回
非経口投与(好ましくは静脈内投与)される。も
ちろん前記したように、投与量は種々の条件で変
動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分
な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合も
ある。

〔毒性〕

本発明化合物の毒性は、十分に低いものであり、
医薬品として十分安全に使用できることが確認さ
れた。

例えば、ラットを用いた腹腔内投与による急性

毒性試験において一般式(I)で示される化合物群の
1,3-ジアミノグアニジンモノヒドロクロライド、
一般式(II)で示される化合物群の3-アミノヒドラ
ジン-2-カルボン酸、一般式(V)で示される化合
物群のロダニン-3-酢酸のそれぞれのLD₅₀値
は1.6 ~ 2.6 g/kgの範囲内であった。

従って、本発明化合物は、哺乳動物、特にヒト
におけるメイラード反応に起因する疾患の治療お
よび/または予防に有用であることが確認された。

本発明による経口投与のための固体組成物とし
ては、錠剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。このよ
うな固体組成物においては、ひとつまたはそれ以
上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希
釈剤、例えばヒドロキシプロピルセルロース、微
結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリド
ン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合さ
れる。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤
以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウム
のような潤滑剤、繊維素グルコン酸カルシウム
のような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グ

ルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよいし、また2以上の層で被膜してもよい。さらにゼラチンのような吸収される物質のカプセルも包含される。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるよ

うな緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸を含有してもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2868691号及び同第3095355号明細書に詳しく記載されている。

本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては例えば、注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す尹過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水または無菌の注射

用溶媒に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方される外用液剤、軟膏のような塗布剤、直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのベフサリー等が含まれる。

〔製剤実施例1〕

以下の各成分を常法により混合した後打錠して一錠中に50mgの活性成分を有する錠剤100錠を得た。

- ・1,3-ジアミノグアニジン モノヒドロクロライド ……5g
- ・繊維素グルコン酸カルシウム（崩壊剤） ……0.2g
- ・ステアリン酸マグネシウム（潤滑剤） ……0.1g
- ・微細晶セルロース ……4.7g

〔製剤実施例2〕

1,3-ジアミノグアニジン モノヒドロクロライド 500mgをエタノール5mlに溶かし、バクテリア保留フィルターをとおして殺菌し、1ml容量アンプル当たり0.1mlずつ入れることにより、ア

ンプル当たり10mgの薬物が含まれるようにし、アンプルを封管した。アンプルの内容物は適当な容量の希釈液、例えばpH8.6のトリス塩酸緩衝液で1mlに希釈して注射剤として用いられる。

〔製剤実施例3〕

3-アミノピラジン-2-カルボン酸を用いて製剤実施例1と同様にして錠剤を、製剤実施例2と同様にして注射剤を得た。

〔製剤実施例4〕

ロダニン-3-酢酸を用いて製剤実施例1と同様にして錠剤を、製剤実施例2と同様にして注射剤を得た。

特許出願人 小野薬品工業株式会社

代理人 弁理士 大 家 邦 久

第 1 頁の続き

⑨ Int. Cl. *		識別記号	庁内整理番号
// A 61 K	31/495	A D U	7375-4C
	55/02		
	57/13		
	59/01		
	69/40		8018-4H
	69/60		
	69/675		
	109/10		
	127/15		
	129/12		
	133/00		
	159/00		
	213/80		
C 07 D	241/28		6971-4C
	277/36		6529-4C
	333/38		7431-4C
			7822-4C